

## 급성 특발성 혈소판감소성 자반병에 동반된 다발성 말초신경 신경근병증

계명대학교 의과대학 신경과학교실 · 대구 카톨릭대학교 의과대학 신경과학교실 \*

이승환 · 이동국 \* · 일정근 · 이상도 · 박영준

### — Abstract —

#### ITP Associated with Guillain-Barre Syndrome

Seung Hwan Lee, M.D., Dong Kuck Lee, M.D.\*., Jung Geun Lim, M.D.  
Sang Doe Yi, M.D., Young Choon Park, M.D.

Department of Neurology, Keimyung University School of Medicine

Department of Neurology, Taegu Catholic University School of Medicine \*

Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) is a disorder caused by the interaction of IgG and other antibodies with the antigen on platelet surface.

ITP associated with Guillain-Barre syndrome has been reported rarely to occur in the same patient simultaneously.

We presented a young male patient who had acute ITP and Guillain-Barre syndrome at the same time. This case was interesting because IgG might play a prominent role in the development of ITP and Guillain-Barre syndrome.

It has been suggested that humoral immune mechanism play a role in the development of Guillain-Barre syndrome.

### 서 론

특발성 혈소판감소성 자반병 (Idiopathic thrombocytopenic purpura, 이하 ITP로 약함)은 자가 면역 질환으로 알려져 있으며 병태생리학적으로 혈소판 표면에 결합되는 IgG형의 자가항체나 다른 형의 항체 또는 보체 (complement) 활성에 의해 혈소판이 주로

세양내피계 (reticuloendothelial system)에서 파괴되어 혈소판 감소와 출혈성 경향을 나타내는 질환으로서 최근에는 특발성이라기 보다는 자가면역성 혈소판 감소성 자반병 (autoimmune thrombo cytopenic purpura)으로 불리어지기도 한다 (Bussel과 Schreiber, 1990; Karpatkin, 1985; Mizufani 등, 1993).

최근에 와서 Guillain-Barre 증후군 및 만성 염증

성 단수초성 다발성 말초신경 신경근병증(chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy)의 발병기전(pathogenesis)으로 자가항체나 보체와 같은 체액성 면역효과체(humoral immune effector)가 관여한다고 보고된 바 있다(Koski, 1992). 그러나 ITP와 다발성 신경근병증이 동반된 예는 매우 드물며, 1980년 Gross가 처음으로 ITP와 급성 특발성 다발신경염(acute idiopathic polyneuritis)이 동반된 증례를 보고한 이래 ITP와 말초신경병증 또는 Guillain-Barre 증후군이 동반된 증례가 드물게 보고되었으나 정확한 발병기전이나 병태생리학적 연구는 되지 않았다(Gimpolo와 Giuliani, 1993; Hankey, 1987; Khaldi, 1988).

저자들은 최근에 급성 ITP와 동반되어 급성 운동감각성 다발성 말초신경 신경근병증이 발생된 19세 남자 환자를 경험하였기에 보고하는 바이다.

### 증례 보고

환자 : 김○진, 19세, 남자

주소 : 전신성 자반과 하지약화 및 근육통

현병력 : 평소 건강하게 지내던 환자로서 내원 3개월 전부터 종종 코피를 흘렸으며 내원 10일전부터는 통증과 앙하지에 자반이 생겼다. 내원 5일전에는부터는 전신성 자반과 함께 앙하지의 근력약화, 자통(tingling) 및 근육통이 생겨 보행에 지장을 느꼈으며 내원 4일전에 구미 ○○병원에 입원하였다. 그후 ITP로 진단을 받고 Immunoglobulin-G 24g/day를 4일동안 정맥 주사로 치료받았으나 전신성 자반과 혈소판 감소증은 더욱 심해져서 ( $\leq 20 \times 10^3/\mu\text{l}$ ) 본원 내과로 입원하였다. 입원후 prednisolone(60mg/day)을 복용하였으나 혈소판감소가 심하여 ( $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$ ) prednisolone(120mg/day)을 증량하면서 혈소판 성분수혈을 10여차례 치료받았으나 하지약화, 하지 말단부의 감각 소실 및 자통이 서서히 진행하였고 상지 말단부에도 경한 근력약화와 자통이 생겼다. 입원 15일째 되는날 혈소판수는 증가하였으나 ( $\leq 50 \times 10^3/\mu\text{l}$ ) 양하지 말단부의 감각소실, 근력약화 및 근육통은 더욱 심해져 신경과로 전과되었다.

과거력 : 특이사항 없음.

가족력 : 특이사항 없음.

이학적 및 신경학적 소견 : 입원 당시 생활활동력정후

는 혈압 120/80mmHg, 맥박 90회/분, 체온 36.4°C 및 호흡 24회/분이었으며 비출혈과 전신성 자반 등의 증상이 있었다. 입원 15일째 시행한 신경학적 검사상 의식 및 뇌신경은 정상이었으나 사지말단에 경한 근위축이 있었으며 MRC(1978)에 의한 근력평가로 상지 근위부의 근력은 정상이었으나 말단부의 근력은 grade 4<sup>o</sup>였고 하지 근위부는 grade 3, 말단부 근력은 grade 1-2정도로서 말단부에서 더 심한 근력약화를 보였으며 혼자 보행할 수 없을 정도였다. 감각계 검사상 사지말단부중 특히 하지에서 통증, 온도각, 진동각 및 위치각등 모든 감각이 현저히 감소된 소견을 보였다. 심부 전반시에는 상지에서는 정상이었으나 하지에서는 전혀 나오지 않았으며 Lasegue검사상 양하지 모두 30°로 제한되어 있었다.

검사실소견 : 입원 당시 혈액검사상 백혈구  $7.12 \times 10^3/\mu\text{l}$ , 혜모글로빈 11.8g/dl, 혈소판  $2 \times 10^3/\mu\text{l}$  그리고 적혈구 침강계수는 61(교정치 : 31)mm/hour이었다. 출혈시간은 5분이상으로 증가되었으나 응고시간 및 응고인자-III은 정상이었다. ASO, CRP 및 vitamin-B12는 모두 정상범위였으며 HTLV-III, LE cell, VDRL, HBs Ag등은 음성이었으나 anti-nuclear antibody가 양성으로 나타났다. 말초혈액 도말검사상 혈소판이 거의 보이지 않았으며, 골수 도말검사상 거제세포(megakaryocyte)의 수가 다소 증가되어 있었고 일부 미성숙 형태가 관찰되었으며 다른 혈액성분들은 정상으로 나타나 ITP와 일치하는 양상을 보였다. 혈청단백 전기영동상 polyclonal gammopathy를 나타냈으며 IgG 1750mg/dl(정상 : 700-1500mg/dl), IgA 347mg/dl(정상 : 60-490mg/dl) 그리고 IgM 175ng/dl(정상 : 40-200ng/dl)였으며 C3, C4는 모두 정상범위에 속하였다. 뇌척수액 검사는 입원 15일째와 45일째 시행하였으며 세포수, 단백 및 포도당치는 모두 정상범위에 속하였다.

전기생리학적 소견 : 입원 18일째 시행한 신경전도 검사상 양하지의 비밀과 후경골신경은 신경전도속도와 복합운동활동전위 전폭이 감소된 소견을 보였으며 양쪽 H-반사도 반응이 없었으나 비복신경 감각신경전도속도는 정상소견을 보였다. 근전도 검사상 상하지 모두 삽입활동은 줄어들었으며 저진폭의 운동단위전위와 간섭파형이 줄어든 소견을 보였으며 하지원위부의 일부에선 운동단위전위가 없는 근육도 있었다. 요추부 척추주위의 근육에서는 섬유연축이 보였다. 입원 45일

제 시행한 신경전도검사상 양하지 운동신경의 전도속도는 더 늦어지고 복합운동활동전위 진폭은 약간 더 감소된 소견을 보였으며 비복신경, H-반사 및 F-파는 반응이 없었다. 근전도 검사에서는 처음과 비슷한 소견을 보였으나 하지원위부 근육에서 달신경전위가 보였으며 요추부 척추주위의 근육에서는 섬유연축이 보였다(Table 1).

**신경조직검사 :** 입원 30일째 우측 비복신경생검을 시행하였으며 광학 혈미경 소견상 특이한 소견은 찾을 수 없었으나 면역 형광검사상 비복신경에 IgG가 침착되어 있는 것을 발견하였다(Fig. 1).

**치료 및 결과 :** 본원에 입원하여 prednisolone(60mg/day)을 사용하였으나 혈소판감소가 지속되어 ( $\leq 20 \times 10^3/\mu\text{l}$ ) 혈소판 성분수혈을 10여차례 시행하면서 prednisolone를 120mg/day로 증량하였다. 입원 15일째부터 혈소판수는 서서히 증가되었으나 ( $\geq 50 \times 10^3/\mu\text{l}$ ) 양하지의 근력악화와 감각소실이 더욱 현저해져 혼자서 일어설 수 없을 정도로 나빠져서 다시 prednisolone를 120mg/day로 증량하면서 혈장만출(plasmapheresis)을 3회 시행하였다. 입원 35일째부

터는 혈소판수는 정상범위로 유지되었고 ( $200-400 \times 10^3/\mu\text{l}$ ), 양하지의 근력악화와 감각소실증도 서서히 호전되는 양상을 보였다. 입원 67일째 혈소판수가 정상 범위였고 ( $367 \times 10^3/\mu\text{l}$ ) 신경학적 검사에서는 운동 및 감각신경장애가 상당한 호전을 보여 상지근력을 정상 이었으며 하지 근위부는 grade 4+, 하지 원위부는 grade 3-4정도로 회복되어 prednisolone(60mg/day)을 사용하면서 퇴원하였다.

## 고 찰

ITP는 혈소판 표면의 항원에 대한 자가항체나 보체 결합으로 혈소판의 혈관외 파괴(extravascular destruction)가 생겨 출혈성 경향을 나타내는 자가면역 질환이다. ITP에서 나타나는 신경계 증상으로는 주로 중추신경계의 출혈에 의한 경우가 혼하나 드물게는 혈종에 의한 말초신경압박으로 생긴 단일신경병증(mononeuropathy)이 보고된 적이 있다(Greenberg 와 Sonoda, 1991). 그러나 ITP와 동반되어 말초신경병증이 생기는 경우는 매우 드물며 Gross(1980) 가

**Table 1.** Electrophysiological data of case

### Electrophysiologic Data

	입원 18일		입원 45일		Normal limit
Peroneal nerve	Lf	Rt	Lf	Rt	
CMAP amplitude(mv)	0.61	0.34	0.48	0.22	6.31
Terminal latency(msec)	5.05	5.2	6.1	4.7	4.97
MCV(m/s)					
fibula head-ankle	39	38	34	31	41
popliteal-fibular head	29	28	47	39	40
post tibial nerve					
CMAP amplitude(mv)	0.15	0.42	NP	0.22	8.7
Terminal latency(msec)	6.45	5.95	NP	6.4	6.22
MCV (m/s) ankle-knee	37	42	NP	37	40
H-reflex(msec)	NP	NP	NP	NP	35.17
sural nerve					
amplitude(uv)	5	7			3.34
Terminal latency(ms)	2.96	2.8	NP	NP	12
SNCV(m/s)	47	50			43
EMG					
Tibialis anterior m. &	No Mu		No Mup &		
EDB fibrillation(++)					
Lumber paraspinal m	fibration(++)		fibration(++)		

CMAP:compound motor action potential MCV:motor nerve conduction velocity

SNCV:sensory nerve conduction velocity NP:no potential

EDB:extensor digitorum brevis



Fig. 1. Immunofluorescence staining showed scattered finely granular IgGdeposits in the sural nerve (antihumans IgG, Behring Co. West Germany,  $\times 250$ )

최초로) ITP와 급성 특발성 다발신경염 (acute idiopathic polyneuritis)이 동반된 경우를 보고한 이례 ITP와 Guillain-Barre 증후군이 동반된 증례가 보고되었으나 그 발병원인으로 면역복합체가 매개된 손상으로 추정하였을뿐 정확한 병태생리나 발병기전을 밝히지는 못하였다 (Giampolo와 Guiliani, 1993; Hankey, 1987; Khaldi 등, 1988).

저자들이 경험한 환자는 일상양상과 혈액검사 및 흘수도 말 검사에서 급성 ITP로 진단되었다. 동반된 말초신경질환은 급성이면서 대칭성으로 진행되는 사지근력약화와 감각소실, 반사소실 (areflexia), 40여일 후 환자의 증상이 좋아지는 일상양상 및 전기생리적 검사로 미루어 보아 Asbury 등 (1967)이 작성한 진단기준에 의해 Guillain-Barre 증후군으로 진단할 수 있었다 (Arnason과 Soliven, 1993; Khaldi 등, 1978).

Guillain-Barre 증후군은 바이러스성 감염, Campylobacter 장내 감염, vaccination 및 Hodgkin병 등의 다양한 질병이 선형 또는 연관되어 나타나는 경우가 많으며 병리학적으로는 분절성 털수초현상 및 말초신경의 염증세포의 침착을 보인다. 그러나 Guillain-Barre 증후군의 원인과 발병 기전에 대해서는 확실하게 밝혀져 있지는 않으나 세포성 또는 체액성 면역과정이 관여한다고 보고되었다 (Arnason과 Soliven, 1993; Feasby, 1992; Hankey, 1987). Abramsky 등 (1975)은 Guillain-Barre 증후군 환자에서 말초신경수초의 구성 성분인 단백질 P<sub>2</sub>에 감작된

임파구에 의해 신경염이 유발된다는 실험결과를 보고하였고, Hughes 등 (1983)은 환자의 1/4에서 suppressor T세포가 감소되어 있어 이 질환의 발병기전에 세포성 면역반응이 관여함을 시사하였다. 한편 Bosch와 Mitsumoto (1991)는 환자의 유수신경 섬유에서 면역글로부린과 보체를 확인하였고 쥐의 파울신경에 Guillain-Barre 증후군 환자의 혈청을 주사하여 털수초와 전도 장애를 유발시켰으며 급성기 환자의 혈청에서 말초신경 수초에 대한 항체를 확인하므로 항체와 보체 및 lymphokines 등과 같은 체액성 면역과정이 Guillain-Barre증후군의 병인에 관여한다고 보고했다. Koski (1992)는 Guillain-Barre 증후군이나 만성 염증성 털수초성 다발성 말초신경 신경근병증 (chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy) 같은 다발성 말초신경 신경근병증의 발병기전에 항체와 보체와 같은 체액성 면역효과체가 관여하며 면역조절기능이 억제된 환자에서 특정한 감염인자없이 다크론성의 B-세포 활성에 의해서 자가반응 항체 (auto-reactive antibody)가 생성되고 이 항체에 의해 ITP와 Guillain-Barre 증후군과 같은 질병이 유발될 수 있다고 하였다.

본 환자에서 ITP와 Guillain-Barre 증후군 변종이 동반된 경우에 대해서는 두 가지로 생각할 수 있었다. 첫째는 두 질환이 우연히 동시에 생겼으리라는 가정이며, 둘째로는 자기항체가 혈소판표면과 말초신경에 대한 항체로 작용하여 ITP와 다발성 말초신경 신경근병증을 유발시켰다고 추정할 수 있었다. 본 환자에서 혈청단백 전기영동상 polyclonal gammopathy가 있으며 혈중 IgG의 증가가 있고 비복신경의 면역형광 검사에서 IgG가 (침착되어 있는 점으로 보아 면역 매개 과정에 의해 질환이 생겼다고 추정되며 IgG가) 혈소판표면항체로 작용하여 동시에 말초신경에도 항체로 작용하여 말초신경의 파괴를 유발시켰으리라 추측할 수 있었으며 혈장반출로 증상의 호전이 나타난 것을 혈증 항체의 제거에 의한 것으로 생각되었다. 이와같이 ITP와 Guillain-Barre 증후군이 동반되어 나타난 경우로 미루어보아 Guillain-Barre 증후군은 자기항체와 같은 체액성 면역과정이 매개해서 생길 수도 있다고 생각할 수 있었다.

## 요 약

저자들은 급성 ITP와 Guillain-Barre 증후군이 동시에 발생한 환자로서 IgG가 자가항체로 작용하였다고 추측되는 증례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## REFERENCES

- Abramsky O, Webb C, Teitelbaum D, Arnon R(1975) : Cell-mediated immunity to neural antigens idiopathic polyneuritis and myeloradiculitis. *Neurol* 25 : 1154-1159.
- Arnason GW, Soliven B(1993) : Acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. In Dyck PJ et al 3rd eds. *Peripheral Neuropathy*, Philadelphia, W.B. Saunders Company, pp 1437-1497.
- Asbury AK, Arnarson BG, Karp HR, McFarlin DE(1978) : Criteria for diagnosis of Guillain-Barre syndrome. *Ann Neurol* 3 : 565.
- Barohn RJ, Kissel JT, Warmolts JR, Mendell JR(1989) : Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Arch Neurol* 46 : 878-884.
- Bosch EP, Mitsumoto H(1991) : Disorder of peripheral nerves. In Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM et al eds. *Neurology in clinical practice Vol 1*. Boston, Butterworth-Heinemann pp 1720-92.
- Busnel JB, Schreiber AD(1991) : Immune thrombocytopenic purpura. In Ronald H et al eds. *Hematology*. New York, Churchill Livingstone Inc, pp 1485-1493.
- Feasby TE(1992) : Inflammatory demyelinating polyneuropathies. In Dyck PJ eds. *Neurologic Clinics : Peripheral neuropathy Vol 10 : 3*, Philadelphia, W.B. Saunders Co, pp 651-670.
- Giampolo AJ, Giuliani MJ(1993) : ITP and neuropathy. *Neurology* 43 : 847.
- Greeberg MK, Sonoda T(1991) : Mononeuropathy multiplex complicating idiopathic thrombocytopenic purpura. *Neurology* 41 : 1517-1518.
- Gross PT(1980) : Acute idiopathic polyneuritis and idiopathic thrombocytopenic purpura. *JAMA* 243 : 256-258.
- Hankey GJ(1987) : guillain-Barre syndrome in western Australia, 1980-1985. *The Med J Australia* 146 : 130-133.
- Hughes RAC, Aslan S, Gray IA(1983) : Lymphocytic subpopulations and suppressor cell activity in acute polyradiculoneuropathy(Guillain-Barre syndrome). *Clin Exp Immunol* 51 : 448-454.
- Karpatskin S(1985) : Autoimmune thrombocytopenic purpura. *Semin Hemostol* 22 : 260-
- Khalidi F, Larneau A, Miladi N, Bennaceur B(1990) : Guillain-Barre syndrome and idiopathic thrombocytopenic purpura. *Can J Neurol Sci* 17 : 95.
- Koski CL(1992) : Humoral mechanisms in immune neuropathies. In Dyck PJ eds. *Neurologic Clinics : peripheral neuropathy Vol 10 : 3*, Philadelphia, W.B. Saunders Co, pp 629-649.
- Medical Research Council of the United Kingdom(1978) : Aid to examination of the peripheral nervous system : Memorandum No.45. Palo Alto, Calif : Pedragon House.
- Mizutani H, Engelman RW, Kurata Y, Ikebara S, good RA(1993) : Development and characterization of monoclonal antiplatelet autoantibodies from autoimmune thrombocytopenic purpura-prone (NZW × BXSB)F<sub>1</sub> mice. *Blood* 82 : 837-844.